

Виценя М. В., Потехина А. В., Филатова А. Ю., Стукалова О. В., Агеев Ф. Т.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, СВЯЗАННАЯ С АНТРАЦИКЛИН-СОДЕРЖАЩЕЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ: ЛЕЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Представлен клинический случай сердечной недостаточности, связанной с применением антрациклин-содержащей противоопухолевой терапии, у больной раком молочной железы с исходно низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова	Сердечная недостаточность; рак молочной железы; антрациклин-содержащая противоопухолевая терапия; кардиотоксичность; дисфункция левого желудочка
Для цитирования	Vitsenya M.V., Potekhina A.V., Filatova A.Yu., Stukalova O.V., Ageev F.T. Anthracycline-induced Heart Failure: Treatment and Recovery Prospects. <i>Kardiologiia</i> . 2024;64(4):79–84. [Russian: Виценя М.В., Потехина А.В., Филатова А.Ю., Стукалова О.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность, связанная с антрациклин-содержащей противоопухолевой терапией: лечение и перспективы восстановления. <i>Кардиология</i> . 2024;64(4):79–84].
Автор для переписки	Виценя Марина Вячеславовна. E-mail: marinavitsenya@gmail.com

Введение

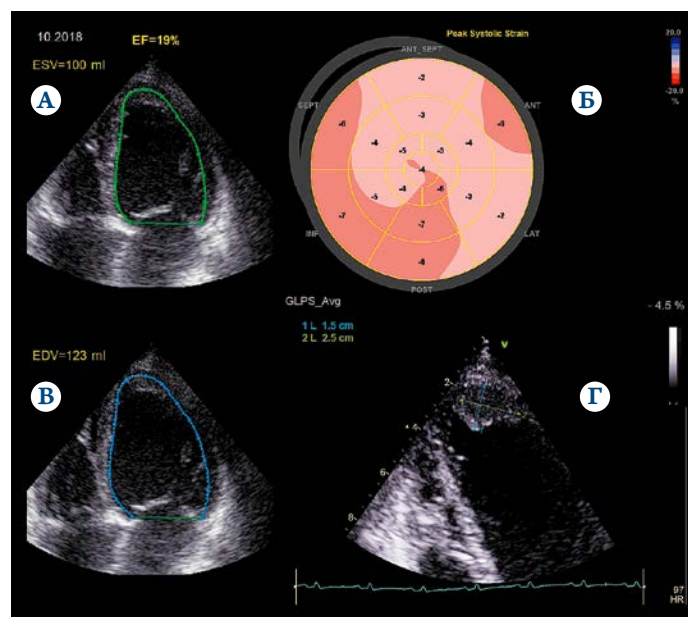
Сердечная недостаточность (СН) – одно из наиболее опасных сердечно-сосудистых осложнений антрациклин-содержащей противоопухолевой терапии. В большинстве случаев антрациклин-индуцированная кардиомиопатия развивается после окончания лечения, снижая качество жизни и ухудшая прогноз у больных [1]. Результаты ряда исследований позволили изменить представление о полной необратимости данного вида кардиомиопатии. В настоящее время известно, что вызванная антрациклинами дисфункция левого желудочка (ЛЖ) может быть частично или полностью восстановлена в ходе своевременного начатого лечения СН, и это во многом определяется временем, прошедшим с момента окончания химиотерапии (ХТ) [2]. На примере СН, развившейся у больной раком молочной железы (РМЖ) с исходно низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) после антрациклин-содержащей противоопухолевой терапии, обсуждаются возможности современного лечения пациентов данной категории.

Описание клинического случая

Пациентке, 55-летней женщине, было проведено комплексное лечение, включавшее мастэктомию слева, адъювантную ХТ (4 курса в режиме АС – доксорубицин в дозе 60 мг/м² и циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно 1 раз в 3 нед, суммарная доза доксорубицина 240 мг/м²), лучевую терапию (ЛТ) на левую половину грудной клетки (суммарная доза облучения 50 Гр), гормональную терапию (анастрозол в дозе 1 мг, гозерелин в дозе 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней), по поводу РМЖ (сT1cN0M0, IA стадии, люминальный подтип B, HER2-негативный)

в 2017 г. Несмотря на низкий риск развития ССО (отсутствие артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, индекс массы тела 20 кг/м², уровень общего холестерина 5 ммоль/л), пациентка соответствовала критериям, позволяющим считать ее подверженной повышенному риску развития дисфункции сердца (лечение доксорубицином в невысокой дозе в сочетании с левостом

Рисунок 1. Данные эхокардиографии, октябрь 2018 г.



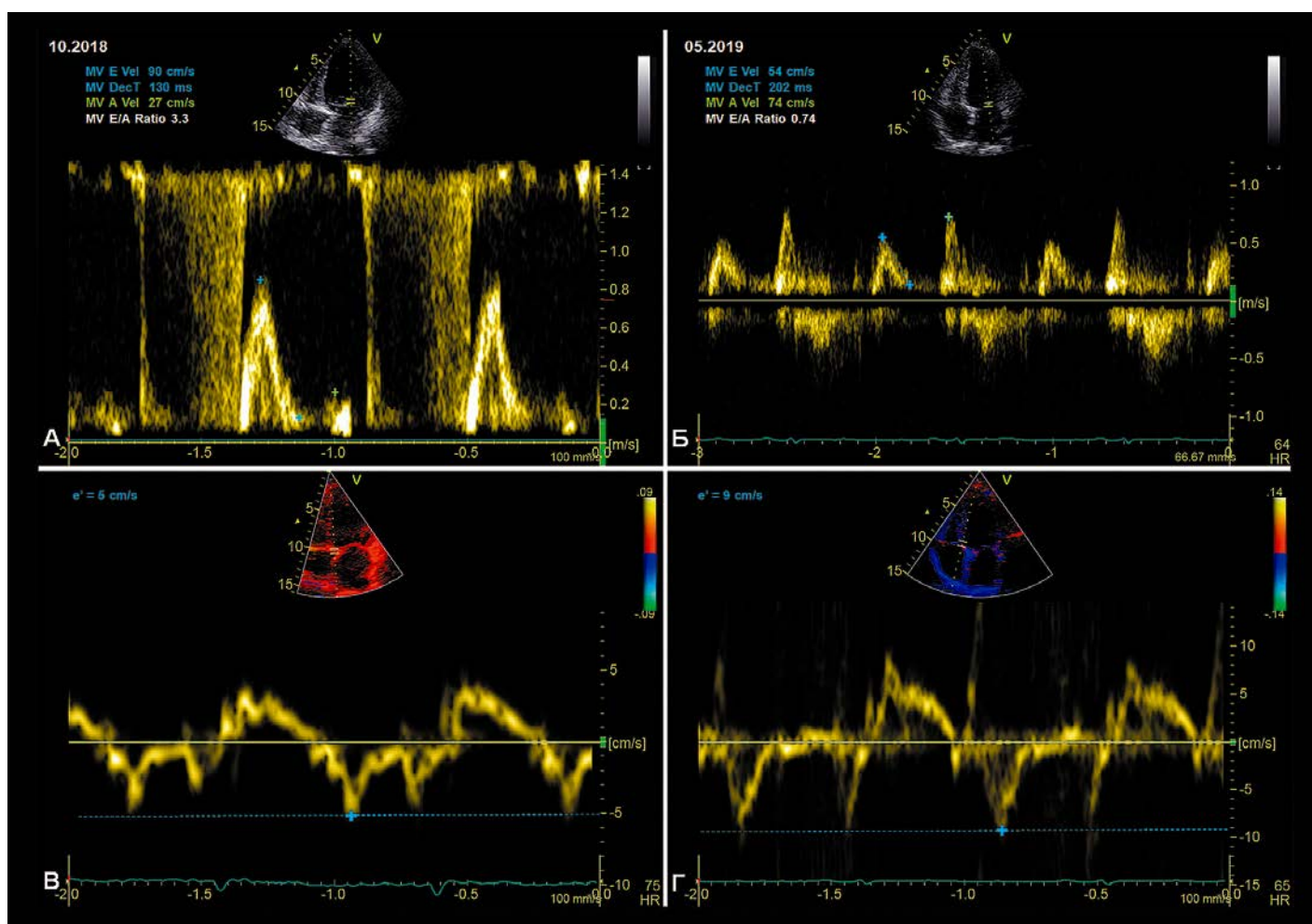
А, В – объемы левого желудочка в апикальной четырехкамерной позиции демонстрируют значительное расширение ЛЖ (иКДО ЛЖ 88 мл/м²) и снижение глобальной сократимости (ФВ ЛЖ 19%); Б – диффузное снижение продольной систолической деформации ЛЖ (GLS –4,5 %); Г – тромбоз верхушки ЛЖ (маркер). ЛЖ – левый желудочек; иКДО – индексированный конечный диастолический объем; ФВ – фракция выброса.

ронной ЛТ). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) перед началом лечения определена нормальная фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 60%.

В апреле 2018 г. (через 9 мес после окончания ХТ) у пациентки появились жалобы на усталость, одышку и учащенное сердцебиение. В июле 2018 г. она была госпитализирована в городскую больницу Москвы с клинической картиной декомпенсированной СН (венозный застой в легких, системная гипотензия и синусовая тахикардия). По данным ЭхоКГ выявлены умеренное расширение левых камер сердца, диффузное снижение сократимости ЛЖ (ФВ 26%) и умеренная легочная гипертензия. Данные коронарографии свидетельствовали об отсутствии стенозирующего поражения коронарных артерий. Проводилось лечение СН, после выписки продолжена терапия метопрололом сукцинатом и спиронолактоном, рекомендованный периндоприл пациентка не принимала из-за клинически проявлявшейся гипотонии.

Пациентка была направлена в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России в октябре 2018 г. Клинический статус соответствовал III функциональному классу (ФК) по классификации NYHA, артериальное давление (АД) составляло 90/60 мм рт.ст. По данным рентгенографии легких не выявлено признаков венозного застоя. На ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 100 уд/мин. По данным ЭхоКГ выявлено значительное снижение систолической функции ЛЖ (ФВ 19%, глобальная продольная деформация ЛЖ (GLS) составила –4,5%), признаки выраженной диастолической дисфункции и повышения конечного диастолического давления в ЛЖ (Е/А трансмитрального потока 3,3, Е/е' 18), скорость трикуспидальной регургитации 3,5 м/с, выраженное расширение левых камер сердца (индексированный объем левого предсердия – иОЛП 47 мл/м², индексированный конечный диастолический объем – иКДО ЛЖ 88 мл/м²), впервые диагностирован тромбоз верхушки ЛЖ (рис. 1 и 2,

Рисунок 2. Данные эхокардиографии, октябрь 2018 г. (А, В) и май 2019 г. (Б, Г)



А, В – диастолическая дисфункция III степени, признаки высокого давления наполнения ЛЖ – рестриктивный тип трансмитрального потока, соотношение Е/А 3,3, время замедления раннего диастолического потока Е 130 мс (А), снижение скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу е' 5 см/с (Б), Е/е' 18; Б, Г – значительное улучшение диастолической функции ЛЖ – соотношение Е/А 0,74 (В), е' 9 см/с (Г), Е/е' 6, что соответствует нормальному давлению наполнения ЛЖ. ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса.

СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ



Гипертрофия левого желудочка сегодня может привести к ХСН завтра¹

- ◆ АГ является причиной СН в 95% случаев²
- ◆ У половины пациентов после постановки диагноза ХСН продолжительность жизни не превышает 5 лет³
- ◆ Дисбаланс симпато-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы НУП – ведущий механизм прогрессирования ХСН⁴⁻⁸
- ◆ За год в России умирают более 600 тысяч больных сердечной недостаточностью²

АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, САС – симпато-адреналовая система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, НУП – натрийуретические пептиды.

1. Messerli F.H. et al. JACC: Heart Fail. 2017; 5(8):543-551. 2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7-13. 3. Roger V.L. et al. JAMA. 2004;292(3):344-350. 4. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ. Год утверждения 2020, 155 с. ID 156. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1, дата посещения 16.08.2023. URL: Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru) 5. Braunwald E. JACC. 2015;65:1029-41. 6. Brewster U.C. et al. Am J Med Sci. 2003;326(1):15-24. 7. Pandey K.N. J Am Soc Hypertens. 2008 July 1; 2(4): 210-226. 8. Хирманов В.Н. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016; 6(2):3-25.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма». 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru
696787/GenMed/AIU/0823/1

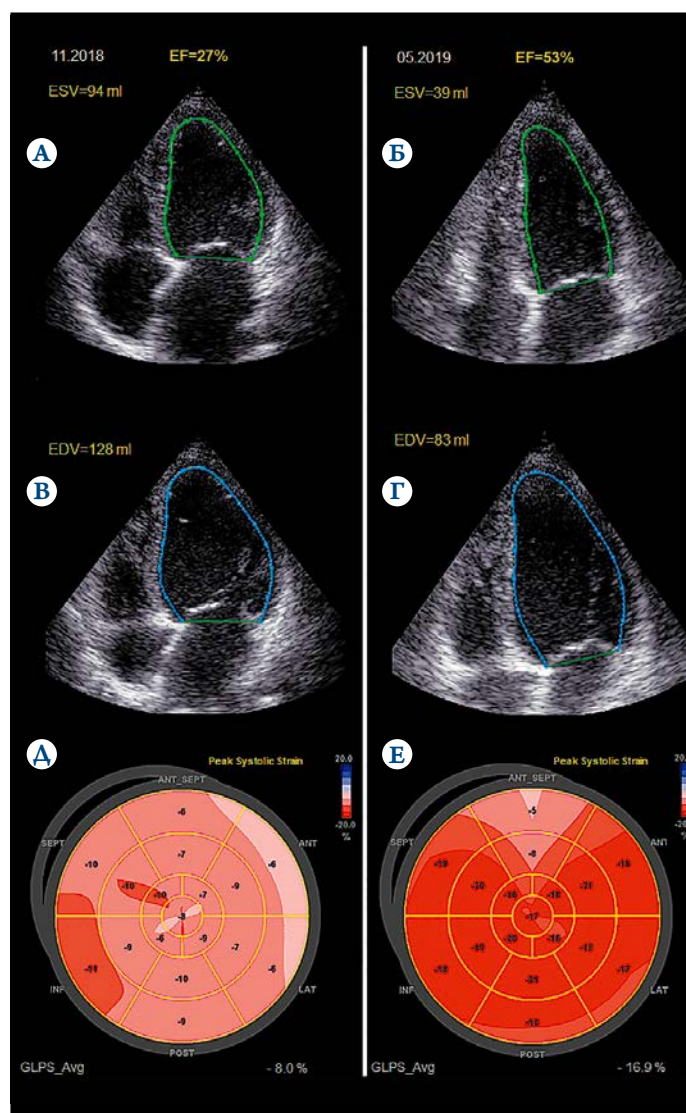
видео 1). Была оптимизирована терапия СН в соответствии с клиническими рекомендациями (метопролол сукцинат, спиронолактон, кандесартан, ивабрадин), начата антикоагулянтная терапия варфарином.

В ноябре 2018 г. отмечено улучшение клинического статуса: II ФК по классификации NYHA, АД 100/70 мм рт. ст., ЧСС 90 уд./мин, ФВ ЛЖ 27%, GLS -8,0% (рис. 3). При магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца выявлены диффузная гипокинезия, ФВ ЛЖ 24%, отсутствие признаков фиброза или инфильтрации миокарда, тромбоза ЛЖ (рис. 4, видео 2). Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составил 3 677 пг/мл. Кандесартан был заменен на валсартан в комбинации с сакубитрилом.

В период с ноября 2018 г. по май 2019 г. постепенно подбиралась доза комбинированного препарата валсартан+сакубитрил с достижением целевой, снижена доза ивабрадина, варфарин отменен. В мае 2019 г. на фоне терапии комбинированным препаратом валсартан+сакубитрил в дозе 400 мг, метопрололом сукцинатом в дозе 25 мг, спиронолактоном в дозе 25 мг, ивабрадином в дозе 5 мг/сут по данным обследования: I ФК по классификации NYHA, АД 100/60 мм рт. ст., ЧСС 52 уд./мин, ФВ ЛЖ 53%, GLS -16,9%, нормальные размеры левых камер сердца (иОЛП 23,5 мл/м², иКДО ЛЖ 54 мл/м²), значительное улучшение диастолической функции (Е/А 0,74; Е/е' 6), скорость трикуспидальной регургитации 2,4 м/с (см. рис. 2 и 3, видео 3). МРТ сердца подтвердила функциональное улучшение, ФВ ЛЖ 52% (см. видео 2). Уровень NT-proBNP составлял 184 пг/мл, уровень креатинина в сыворотке крови – 96 мкмоль/л, калия – 4,5 ммоль/л.

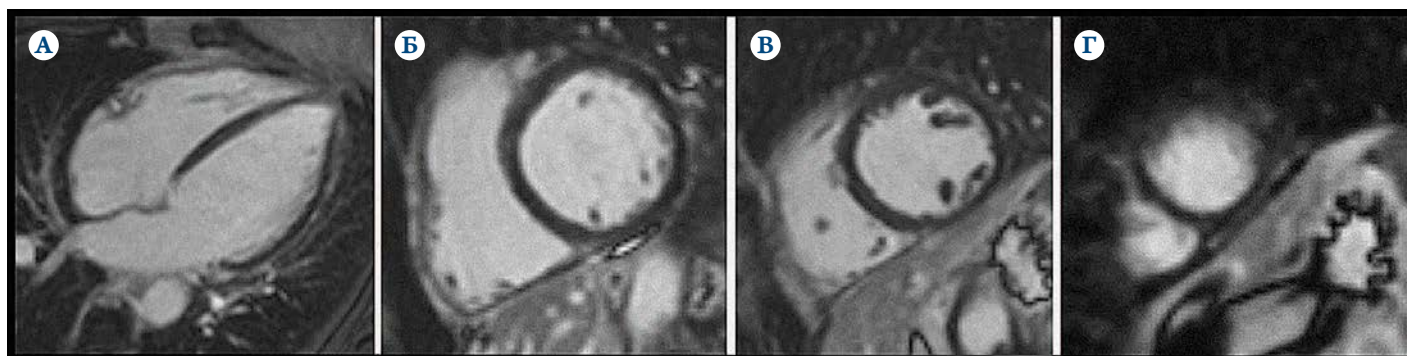
В дальнейшем пациентка продолжала наблюдаться в НМИЦ кардиологии. В 2023 г. к терапии комбинированным препаратом валсартан+сакубитрил и метопрололом сукцинатом был добавлен эмпаглифлозин в дозе 10 мг.

Рисунок 3. Объемы ЛЖ и параметры сегментарной и продольной деформации, представленные в виде «бычьего глаза»



А, В, Д – ноябрь 2018 г.: частичное улучшение систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ 27%) и глобальной продольной деформации (GLS -8,0%); Б, Г, Е – май 2019 г.: восстановление функции сердца (иКДО ЛЖ 54 мл/м², ФВ ЛЖ 53%, GLS -16,9%).

Рисунок 4. Данные МРТ сердца с контрастированием (ноябрь 2018 г.)



Диффузная гипокинезия и снижение глобальной сократимости ЛЖ (ФВ ЛЖ 24%), отсутствие признаков фиброза или инфильтрации миокарда, тромбоза ЛЖ.

А – длинная ось 4-камерного ЛЖ; Б–Г – короткая ось ЛЖ на базальном (Б), среднем (В) и верхушечном (Г) уровнях.

За период наблюдения не отмечалось декомпенсации СН, потребовавшей назначения мочегонной терапии и госпитализации, клиническое состояние оценивалось в пределах I ФК по классификации NYHA. По данным ЭхоКГ в октябре 2023 г., ФВ ЛЖ составляла 49%; GLS –15,7%; иОЛП 26,8 мл/м²; иКДО ЛЖ 56,9 мл/м²; Е/А МК 0,8; Е/е/7,6. Уровень NT-proBNP составил 119 пг/мл.

Обсуждение

Представленный клинический случай иллюстрирует несколько важных аспектов ведения больных, получающих кардиотоксичное противоопухолевое лечение. Во-первых, несмотря на то что применение высоких доз антрациклиновых антибиотиков и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания служат доказанными факторами риска дисфункции сердца, она может развиваться при применении относительно низких доз антрациклинов у пациентов без факторов риска развития ССО, прежде всего, если комплексное лечение включало другие кардиотоксичные препараты или ЛТ, при которой сердце находится в зоне воздействия [3].

Во-вторых, следует помнить, что СН, связанная с противоопухолевым лечением, может развиваться не только в процессе, но и после его окончания. Острая кардиотоксичность антрациклинов (преимущественно наджелудочковая аритмия, преходящая дисфункция ЛЖ и неспецифические электрокардиографические изменения) развивается лишь у 1% пациентов сразу после инфузии и обычно обратима [4]. Тщательный мониторинг во время и после терапии антрациклинами продемонстрировал, что кардиотоксичность в 98% случаев развивается в течение первого года после завершения ХТ, наблюдается у 9% взрослых и обычно проявляется как дилатационная кардиомиопатия, приводящая к СН [1]. У многих пациентов дисфункция ЛЖ сначала может протекать бессимптомно, а клинические проявления появляются только спустя годы, часто после воздействия других провоцирующих факторов, что указывает на негативное влияние антрациклинов на компенсаторные механизмы. У представленной пациентки СН возникла через несколько месяцев после завершения ХТ, без явных дополнительных провоцирующих факторов, таких как инфекционные заболевания, аритмия или инфаркт миокарда. Это подчеркивает необходимость оценки функции сердца после окончания антрациклин-содержащей ХТ даже в отсутствие симптомов у пациентов с исходно низким риском развития ССО, что предусмотрено клиническими рекомендациями [5].

Поскольку не существует контролируемых исследований по оценке конкретных медицинских подходов к лечению СН, связанной с противоопухолевой терапией, лечение этих пациентов проводится в соответствии

с общепринятыми рекомендациями, разработанными для больных с СН [6]. Важно отметить, что вопреки прежним представлениям, связанная с антрациклинами СН может быть обратимой, особенно если ее распознать вскоре после начала заболевания. Так, в работах D. Cardinale и соавт. [1, 2] обнаружение антрациклин-индуцированной дисфункции ЛЖ в первые месяцы после окончания ХТ и назначение стандартной терапии СН, включающей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы, позволяют добиться улучшения систолической функции ЛЖ и уменьшения числа ССО у большинства больных.

Опубликованы единичные работы по оценке эффективности и безопасности блокатора рецепторов ангиотензина II и ингибитора неприлизина валсартан + сакубитрил у больных, получавших кардиотоксичное противоопухолевое лечение [7, 8]. В проведенном в НМИЦ кардиологии исследовании терапия комбинированным препаратом валсартан+сакубитрил на протяжении 6 мес приводила к улучшению функционального состояния, параметров ремоделирования ЛП и ЛЖ, систолической и диастолической функции ЛЖ, нейрогуморального статуса и качества жизни у больных с СН II–III ФК с низкой и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, связанной с антрациклин-содержащей противоопухолевой терапией [9]. Несмотря на то что медиана времени от окончания ХТ до диагноза СН составила 2 года, а до начала терапии комбинированным препаратом валсартан+сакубитрил – 3 года, через 6 мес наблюдения число пациентов с низкой ФВ ЛЖ сократилось в 2 раза, у 20,6% пациентов отмечено восстановление ФВ ЛЖ до более 50%. Инициация терапии в срок до 1 года от окончания ХТ значительно повышала шансы на восстановление ФВ ЛЖ, что подтверждает важную роль своевременности назначения комбинированного препарата валсартан+сакубитрил. В представленном клиническом случае у больной с СН с низкой ФВ ЛЖ, связанной с противоопухолевой терапией, современная терапия, включающая комбинированный препарат валсартан + сакубитрил, назначенная через 15 мес после окончания ХТ и через 3 мес после развития СН, была эффективной (улучшение функционального состояния и восстановление ФВ ЛЖ) и безопасной. Наблюдение за пациенткой в течение 5 лет демонстрирует, что продолжение современной терапии СН позволяет длительно сохранять достигнутый функциональный и нейрогуморальный статус, близкую к нормальным значениям ФВ ЛЖ.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует, что сердечная недостаточность может развиваться после комплексного противоопухолевого лечения, сочета-

ющего относительно низкие дозы антрациклинов и лучевую терапию на левую половину грудной клетки, даже у пациентов с исходно низким сердечно-сосудистым риском. Своевременно назначенная современная терапия сердечной недостаточности позволяет улучшить функцию сердца, функциональный и нейрогуморальный статус у больных данной категории.

Финансирование

Работа была выполнена при поддержке Минздрава России (протокол клинической апробации № 2018-9-1).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 15.01.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
2. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomini G et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(3):213–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.095
3. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(8):893–911. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.5400
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
5. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
6. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н., Галевич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
7. Gregoriotti V, Fernandez TL, Costa D, Chahla EO, Daniele AJ. Use of Sacubitril/valsartan in patients with cardio toxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardio-Oncology*. 2020;6(1):24. DOI: 10.1186/s40959-020-00078-4
8. Martín-García A, López-Fernández T, Mitroi C, Chaparro-Muñoz M, Moliner P, Martín-García AC et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Heart Failure*. 2020;7(2):763–7. DOI: 10.1002/ehf2.12627
9. Vitsenya M.V., Potekhina A.V., Gavryushina S.V., Ibragimova N.M., Stukalova O.V., Masenko V.P. et al. Effects of sacubitril/valsartan in patients with cancer therapy-related heart failure. *Therapeutic Archive*. 2023;95(7):560–7. [Russian: Виценя М.В., Потехина А.В., Гаврюшина С.В., Ибрагимова Н.М., Стукалова О.В., Масенко В.П. и др. Возможности терапии валсартаном + сакубитрилом у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, связанной с противоопухолевым лечением. Терапевтический архив. 2023;95(7):560–7]. DOI: 10.26442/00403660.2023.07.202281